

© ГУСАКОВА Е.А., ГОРОДЕЦКАЯ И. В., 2012

ВЛИЯНИЕ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА СИСТЕМУ ПРОТЕОЛИЗА

ГУСАКОВА Е.А.*, ГОРОДЕЦКАЯ И. В.**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра общей и физколлоидной химии,*
кафедра нормальной физиологии**

Резюме. Проведен анализ литературных данных с целью выявления влияния йодсодержащих гормонов щитовидной железы на состояние системы протеолиза. Установлено, что изменение уровня йодсодержащих тиреоидных гормонов в организме вызывает лизосомальную дисфункцию. Определены возможные механизмы такого воздействия – влияние на: 1) процессы перекисного окисления липидов; 2) строение и функциональное состояние печени; 3) холино- и адренореактивные структуры. Установление данного эффекта йодсодержащих тиреоидных гормонов открывает новый аспект их антистрессового действия.

Ключевые слова: тиреоидные гормоны, система протеолиза.

Abstract. The analysis of literature data was made to determine the effect of iodine-containing thyroid hormones on the status of the system of proteolysis. The change in the level of iodine-containing thyroid hormones in the body was found to cause lysosomal dysfunction. The possible mechanisms of this effect were also determined – the impact on: 1) lipid peroxidation processes; 2) the structure and function of the liver; 3) choline- and adrenoactive structures. The determination of this effect of iodine-containing thyroid hormones reveals a new aspect of their anti-stress action.

Для выявления механизмов формирования резистентности и адаптации организма к действию факторов окружающей среды важное значение имеет изучение эндогенных регуляторных белков. Они принимают участие в регуляции многих функций организма, что объясняет значительный теоретический и практический интерес к этому вопросу. Эндогенная природа таких белков дает объективную возможность их практического использования в медицине для коррек-

ции функциональных сдвигов при экстремальных воздействиях [И.П. Ашмарин, 1984].

Имеются отдельные работы, доказывающие роль йодсодержащих тиреоидных гормонов (ЙТГ) в защите организма от стрессовых повреждений, в возникновении и развитии которых принимают участие протеолитические ферменты [Л.В. Анисимова и соавт., 2011].

ЙТГ ограничивают стрессорные нарушения ультраструктуры интактного, гипертрофированного и пережившего инфаркт сердца [А.П. Божко, Т.А. Сухорукова, Л.И. Арчакова, 1987; А.П. Божко, Т.А. Сухорукова, 1990], его сократительной функции [А.П. Божко, Т.А.

Адрес для корреспонденции: 210014, г. Витебск, ул. Воинов-Интернационалистов, 3–5–55. Моб. тел.: +375 (29) 512–40–15 – Гусакова Е.А.

Сухорукова, Л.И. Арчакова, 1987; А.П. Божко, Т.А. Сухорукова, 1989], коронарного кровообращения [А.П. Божко, А.П. Солодков, 1990]. Кроме того, ЙТГ повышают резистентность организма к острому действию различных стрессоров – теплового [И.В. Городецкая, 2000], холодового [A. Breui, V.A. Galton, 1978; И.В. Городецкая, 2004], гипоксического [Ф.И. Фурдуй, 1986], геморрагического [H.L. Gallick, C.E. Lucas, 1987], функционального [А.П. Божко, Г.М. Прусс, 1986].

В то же время, гипотиреоз снижает устойчивость сердца и организма к стрессу [А.П. Божко и соавт., 1990] и исключает защитное действие адаптации к иммобилизации [А.П. Божко, А.П. Солодков, 1990], теплу [И.В. Городецкая, 2000] и холоду [А.П. Божко, И.В. Городецкая, 1996], а также ограничивает социально-психологическую адаптацию [S.A. Igumnov, V.V. Drozdovich, V.F. Minenko, 1998].

Тем не менее, роль гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы в ответных реакциях на действие различных стрессоров изучена существенно меньше, чем гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной и симпатoadреналовой [А.А. Филаретов, Т.Т. Подвигина, Л.П. Филаретова, 1994; О.И. Кириллов, 1994; В.Н. Васильев, В.С. Чугунов, 1985]. Характер связи этих систем определен как генетически [S.L. Lightman, 2008; Т.А. Кокс, 1981], так и функциональной деятельностью образующих их желез [Ю.А. Сидоров, 1994; В.Е. Кузьмина, 2003; В.Е. Кузьмина, Н.С. Осипова, Е.В. Суркина, 2005].

Дальнейшее изучение ЙТГ в антистресс-системе организма приобретает особую актуальность в настоящее время в связи с тем, что по распространенности тиреоидная патология занимает первое место среди хронических неинфекционных заболеваний, особенно в Республике Беларусь, большая часть территории которой подверглась радиоактивному загрязнению в результате аварии на ЧАЭС [М.Герменчук, 2001].

Цель работы – проанализировать влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на состояние системы протеолиза и раскрыть его механизмы.

Тиреогормоны и протеолиз

ЙТГ обеспечивают наиболее энергоемкие процессы в организме: рост и развитие [1,2], тканевую и клеточную дифференцировку [3,4], реакции на стресс [5], теплопродукцию [6] и др. Для осуществления этих процессов требуется наличие свободных аминокислот, содержание которых повышается при активации протеолиза.

Установлено, что изменение тиреоидного статуса влияет на активность протеиназ и их ингибиторов.

При тиреотоксикозе была отмечена резкая активация протеолитических процессов в крови [7]. При гипертиреозе, вызванном внутрибрюшинным введением L-тироксина (Т4) (50 мкг/кг массы в течение 10 дней), в скелетных мышцах и миокарде крыс наблюдалось увеличение неседиментируемой активности катепсина D на 102% и 233% соответственно. Седиментируемая активность катепсина D возрастала в скелетных мышцах на 145%, в миокарде – на 183%. Седиментируемая и неседиментируемая активность катепсина D в печени изменялась незначительно [8]. Повышение общей активности катепсина D (на 63%) было обнаружено в печени крыс при гипертиреозе, вызванном подкожной имплантацией 2 мг Т4 на 3 недели [9]. У гипотиреоидных крыс, ежедневно получавших трийодтиронин (Т3) (200 мг/100 г массы тела в течение 6 дней), увеличивалась активность катепсинов D и В в печени и скелетной мышце, тогда как в сердце и почках изменения были несущественными [10]. При скормливании песцам Т4 (50 мкг на животное с чередованием 5-дневных периодов введения с 5-дневными перерывами в течение 3 недель) удельная активность катепсина D (в пересчете на мг белка) увеличивалась только в печени и почках (на 28% и 33%). Общая активность катепсина D (в пересчете на вес ткани) и его удельная активность в других органах не изменялись. Общая и удельная активность катепсина В снижалась только в селезенке (на 38% и 42%). В лизосомальных фракциях сердца и мышц удельная активность катепсина D положительно коррелировала с содержи-

ем Т4 в крови, что свидетельствует о важной роли ЙТГ в регуляции протеолиза в этих тканях [11].

Трипсинпротеолитическая активность в крови крыс при интрагастральном введении Т3 (30 мкг/кг в течение 20 дней) увеличивалась на 39% [12]. Экспериментальный гипертиреоз у крыс, вызванный ежедневным внутрибрюшинным введением Т3 (100 мг/100 г массы тела в течение 3 дней), повышал активность катепсина L в скелетной мышце на 40% [13].

Активность ингибиторов протеолитических ферментов при гипертиреозе также изменялась. Так, активность $\alpha 1$ -АТ, являющегося основным ингибитором сериновых протеиназ, в крови гипертиреоидных пациентов увеличивалась [14]. У крыс при введении Т3 (интрагастрально в течение 20 дней в дозе 30 мкг/кг) активность $\alpha 1$ -АТ в крови также повышалась – на 31% [12].

При гипотиреозе, вызванном ежедневным интрагастральным введением крысам мерказолила (25 мг/кг в течение 20 дней), трипсинподобная активность в крови уменьшалась на 23% [12]. Активность же катепсина D при гипотиреозе (введение рег ос мерказолила в дозе 25 мг/кг в течение 20 дней) увеличивалась в крови крыс, тогда как в тканях десны – не отличалась от контроля [15]. В печени тиреоидэктомированных крыс активность катепсина D уменьшалась (на 37%) [9]. При скормливание песцам мерказолила (0,005 г ежедневно в течение трех недель) активность катепсина D (в пересчете на 1 г ткани) снижалась: в почках – на 21%, в селезенке на – 22%, в мышцах – на 58%. Удельная активность катепсина D (в пересчете на 1 мг белка) уменьшалась только в мышечной ткани – на 54%. При другой модели гипотиреоза (скармливание песцам 0,005 г мерказолила с чередованием 5-дневных периодов введения с 5-дневными перерывами в течение 3 недель) активность катепсина D уменьшалась: в печени – на 22%, в почках – на 24%, в селезенке – на 31%. Общая активность катепсина B в сердце, напротив, повышалась – на 95%, как и его удельная активность: в печени – на 71%, в почках на – 193% и в сердце – на 166% [11].

Активность ингибиторов протеиназ в крови при гипотиреозе изменялась разнонаправленно. Так, активность $\alpha 2$ -МГ, способного ингибировать все известные классы пептидаз, в крови гипотиреоидных пациентов возрастала [14]. Активность же $\alpha 1$ -АТ при ежедневном интрагастральном введении мерказолила крысам (25 мг/кг в течение 20 дней) – снижалась (на 15%) [16].

Таким образом, изменение уровня ЙТГ в крови неоднозначно влияет на систему протеиназы/ингибиторы. Так, при гипертиреозе, как правило, происходит увеличение активности протеолитических ферментов и их ингибиторов в крови и тканях, тогда как при гипотиреозе изменение баланса системы протеолиза имеет тканевую специфичность.

Механизмы влияния йодсодержащих тиреоидных гормонов на лизосомальную дисфункцию

Возможными механизмами воздействия ЙТГ на систему протеиназы/ингибиторы является их влияние на: 1) перекисное окисление липидов (ПОЛ); 2) структуру и функциональную активность печени; 3) холино- и адренореактивные системы.

1. Перекисное окисление липидов.

Рассмотрим первый механизм. Продукты ПОЛ вызывают: повреждение целостности мембран лизосом [17] и выход протеиназ в кровяное русло, нарушение структуры белков [18] и увеличение поступления Ca^{2+} внутрь клетки [19]. Два последних фактора активируют протеолитические ферменты.

При гипертиреозе интенсивность ПОЛ изменялась неоднозначно. Некоторые исследователи отмечали ее снижение: в печени (при гипертиреозе, вызванном введением мышам в питьевой воде 0,0012% раствора Т4 в течение 4-5 недель) [20] и в мозге (энтрагастральное введение крысам Т4 в дозе 50 мкг/кг в течение 14 суток вызывало уменьшение содержания малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК) на 34% и 30%) [21]. Другие авторы, напротив, отмечали повышение интенсивности ПОЛ: в печени и крови

после интрагастрального введения крысам ТЗ (30 мкг/кг в течение 20 дней) концентрация ДК увеличивалась на 45% и 32%, МДА – на 21% и 31%, оснований Шиффа – на 66% и 37% соответственно [16]. Также уровень МДА повышался в крови (при пероральном введении Т4 в дозах 50 мг/кг и 75 мг/кг в течение 6 недель) [22] и печени крыс (ежедневные подкожные инъекции Т4 в дозе 0,3 мг/кг в течение 12 дней) [23].

Разнонаправленно изменялась и активность антиоксидантных ферментов при гипертиреозе. Одни авторы обнаружили увеличение активности глутатионпероксидазы (ГП) и глутатионредуктазы (ГР) в печени, сердце и сыворотке крови крыс [24], повышение активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КАТ) в печени (ежедневные подкожные инъекции Т4 в дозе 0,3 мг/кг в течение 12 дней) [23], увеличение активности ГР на 21% и снижение активности СОД на 11% в мозге (интрагастральное введение Т4 в дозе 50 мкг/кг в течение 14 суток) [21]. Другие исследователи, напротив, установили снижение активности СОД, ГП и ГР в сердце и почках крыс (пероральное введение Т4 в дозе 75 мг/кг в течение 6 недель) [22] и в крови гипертиреоидных пациентов [25].

Уровень неферментативного антиоксиданта – восстановленного глутатиона (GSH) при гипертиреозе также изменялся неодинаково. Одни авторы обнаруживали его увеличение – в печени, сердце и сыворотке крови гипертиреоидных крыс [24]. Другие, напротив, регистрировали либо его уменьшение – в печени крыс (ежедневные подкожные инъекции Т4 в дозе 0,3 мг/кг в течение 12 дней) [23] и в крови гипертиреоидных пациентов [25], либо отсутствие его изменения – в печени гипертиреоидных мышей (скармливание 0,0012% раствора Т4 в питьевой воде в течение 4-5 недель) [20].

Угнетение функции щитовидной железы также неоднозначно изменяет интенсивность ПОЛ. Так, в печени крыс концентрация МДА либо снижалась (на 27%) (ежедневный пероральный прием 0,02% раствора пропилтиоурацила в течение 14 суток) [21], либо увеличивалась (внутрибрюшинное введение 5 мл/

кг пропилтиоурацила в течение 15 дней) [23], либо не изменялась (интрагастральное введение 25 мг/кг мерказолила в течение 20 дней) [16].

Активность антиоксидантных ферментов при гипотиреозе тоже изменялась разнонаправленно. Обнаружено снижение активности СОД в печени крыс на 14%, ГП – на 22%, КАТ – на 60% (ежедневное внутрижелудочное введение тиамазола в дозе 2,5 мг/100 г в течение 3 недель) [26]. Уменьшение активности указанных ферментов происходило и в крови гипотиреоидных пациентов [25]. При другой модели гипотиреоза у крыс (ежедневный пероральный прием 0,02% раствора пропилтиоурацила в течение 14 суток) изменение активности антиоксидантных ферментов зависело от вида ткани: в печени активность СОД, ГП и ГР снижалась – на 43%, 12% и 31%, а активность КАТ не изменялась; в мозге активность СОД и ГП уменьшалась на 11% и 20%, а КАТ и ГР – повышалась на 15% и 13% [21]. Некоторые авторы наблюдали увеличение активности СОД и КАТ в печени (внутрибрюшинное введение крысам пропилтиоурацила 5 мл/кг в течение 15 дней) [23]. Другие – не находили достоверных изменений в активности КАТ в печени крыс (интрагастральное введение мерказолила (25 мг/кг) в течение 20 дней) [16].

При гипотиреозе также уменьшался и уровень GSH, как это было обнаружено в печени крыс после внутрибрюшинного введения пропилтиоурацила (5 мл/кг в течение 15 дней) [23].

При исследовании содержания продуктов ПОЛ и ферментов антиоксидантной защиты в динамике развития экспериментального гипотиреоза были обнаружены его фазные изменения. После 2 недель применения мерказолила (внутрижелудочно в дозе 10 мг/кг) в крови крыс содержание ДК увеличивалось на 93%, а концентрация МДА и активность антиоксидантных ферментов не изменялись. После 4 недель концентрация ДК в повышалась 5 раз, МДА – на 44%, активность СОД и КАТ снижалась на 62% и 22%, содержание альфа-токоферола (α ТФ) не изменялось. После 4 месяцев концентрация ДК возрастала в

5,7 раза, МДА – на 73%, активность антиоксидантных ферментов уменьшалась: СОД – на 69%, КАТ – на 33%. Содержание α ТФ падало на 36% [27]. При гипотиреозе, вызванном внутрижелудочным введением крысам мерказолила (1,2 мг/100 г массы тела в течение 14 дней, затем – в половинной дозе), после 1 месяца интенсивность ПОЛ в периодонте уменьшалась: содержание ДК снижалось на 29%, МДА – на 32%. После 2 месяцев гипотиреоза концентрация ДК была меньше контроля на 9%, МДА и скорость ПОЛ – не отличались от контроля. Трехмесячное введение тиреостатика вызывало увеличение уровня ДК на 45%, МДА – на 29%, скорости ПОЛ – на 20%. Активность антиоксидантных ферментов снижалась: СОД – на 9, 23 и 31%, КАТ – на 6, 14 и 23% после 1, 2 и 3 месяцев гипотиреоза соответственно [28].

Уменьшение интенсивности ПОЛ при гипотиреозе связано с: 1) снижением концентрации основных субстратов ПОЛ – ненасыщенных жирных кислот, как это было показано, например, в печени мышей, которым скармливали 0,05% раствор пропилурацила в питьевой воде в течение 4-5 недель [20], и в крови пациентов с гипотиреозом [29]; 2) метаболической депрессией – снижением скорости обменных процессов [30]; 3) падением индекса ненасыщенности мембранных фосфолипидов в печени у тиреоидэктомированных животных [31].

Таким образом, интенсивность ПОЛ и состояние антиоксидантной системы зависят от тиреоидного статуса организма, однако эта связь не может быть определена однозначно. Она зависит от дозы ЙТГ или продолжительности и выраженности гипотиреоза, с одной стороны, и от объекта исследования, с другой.

2. Строение и функциональная активность печени.

Второй механизм влияния ЙТГ на лизосомальный аппарат – их действие на структуру и функцию печени.

Установлено, что нарушение функции щитовидной железы изменяет гистологическое строение указанного органа.

Так, обнаружено появление очагов деструкции в виде разрушения цитолеммы гепатоцитов, кариолизиса при гипотиреозе, вызванном: внутрижелудочным введением мерказолила кроликам (2,5 мг/100г массы тела в течение 28 дней) [32], ежедневным введением с питьевой водой крысам 0,005% раствора мерказолила в течение 2 месяцев [33]. В последнем случае отмечались также потеря балочной структуры печеночной дольки и белковая дистрофия паренхимы.

Введение крысам перорально с кормом мерказолила (10 мг/кг ежедневно в течение 8 недель) сопровождалось увеличением количества активированных клеток Купфера, что свидетельствует об активации фагоцитарной функции системы печеночных макрофагов, удаляющих некротические массы [34]. При внутрижелудочном введении крысам мерказолила (20 мг/100 г массы тела в течение 14 суток) выявлено, что повреждения распространяются и на субклеточные структуры (митохондрии и лизосомы), что, в свою очередь, сопровождается освобождением большого количества гидролитических ферментов [35].

Значительным изменениям при гипотиреозе подвергается также система кровообращения в печени. Так, введение мерказолила кроликам (внутрижелудочно в течение 28 дней в дозе 2,5 мг/100 г) вызывало расширение внутридольковых гемокапилляров, застой крови и периваскулярный отек. Нарушения периферического кровообращения в печени были связаны с воспалительными процессами [32]. При гипотиреозе, вызванном введением мерказолила крысам (20 мг/100 г в течение 21 дня), в кровеносных сосудах долек печени отмечены явления застоя, что связано с расширением венозной системы [35].

При изучении динамики структурных нарушений в печени, вызванных пероральным введением крысам мерказолила (10 мг/кг в течение 8 недель), на вторые сутки после окончания введения было установлено изменение внутридолькового кровотока, дистрофическое и некротическое поражение гепатоцитов, торможение пролиферации и дифференцировки клеток. В паренхиме печени в 1,8 раза уменьшалась масса мелких гепатоцитов и в 1,7 раза

масса высокодифференцированных. У интактных животных соотношение массы мелких клеток к массе дифференцированных было равно 0,5, при гипотиреозе оно увеличивалось до 1,2, что свидетельствует о снижении темпов дифференцировки по отношению к скорости пролиферации клеток. Через 7 суток после прекращения введения тиреостатика начинались восстановительные процессы: в паренхиме печени в 1,9 раза возрастала масса клеток с нормальной структурой, в 2,2 раза – масса мелких клеток, что говорит о восстановлении нормальных темпов пролиферативных процессов. Возрастала также доля и масса дифференцированных гепатоцитов, которые имели средний размер. Доля и масса внутридолькового сосудистого русла, напротив, снижались. Значения этих показателей становились даже меньшими, чем у интактных крыс. При этом все синусоидные капилляры не были заполнены кровью, тогда как у интактных животных кровь обнаруживалась в 25% таких сосудов. Это косвенно указывает на увеличение скорости внутридолькового кровотока. Даже через 28 суток после отмены мерказолила некротизация гепатоцитов не прекращалась, хотя большая часть структурных нарушений устранялась: в паренхиме печени в 1,4 раза возрастала по сравнению с предыдущим сроком масса клеток с нормальной структурой, отмечалась тенденция к увеличению массы гепатоцитов с более легкой формой дистрофии – гидропической, а также к уменьшению массы клеток с более тяжелыми формами дистрофии – баллонной и гиперхромной. В 1,4 раза повышалось количество гепатоцитов среднего размера, что свидетельствует об активации процесса дифференцировки клеток. Масса мелких гепатоцитов оставалась на прежнем уровне. Масса внутридолькового сосудистого русла увеличивалась в 2,5 раза, однако все синусоидные капилляры, по-прежнему, не содержали крови. Изменение просвета синусоидных капилляров могло быть обусловлено либо изменением размера окружающих их гепатоцитов, либо – давления протекающей по ним крови [34].

Нарушение ультраструктуры печени происходило также и при гипертиреозе. У

таких пациентов были отмечены вакуолизация [36, 37, 38], дегенерация гепатоцитов и накопление пигмента в их цитоплазме, появление редких мононуклеарных воспалительных клеток [42], невыраженных воспалительных инфильтратов, состоящих из полиморфных нейтрофилов и эозинофилов [40], очаговой воспалительной инфильтрации, преимущественно эозинофилами [37]. Многие авторы отмечали небольшой рост количества клеток Купфера [37] и их гиперплазию [37, 38, 40, 41]. У пациентов с тиреотоксикозом развивалось прогрессирующее поражение печени – центроzonальный некроз и перивенулярный фиброз в участках наиболее выраженной перивенулярной гипоксии, которая была вызвана увеличением потребности гепатоцитов в кислороде без сопутствующего повышения печеночного кровотока [40].

Таким образом, изменение функции щитовидной железы – как гипо-, так и гипертиреоз вызывает нарушение ультраструктуры печени, которое проявляется дистрофическими и некротическими повреждениями гепатоцитов, торможением пролиферации и дифференцировки клеток, изменением состояния кровенаполнения синусоидных капилляров, воспалительной инфильтрацией паренхимы, разрушением митохондрий и лизосом, а также увеличением количества активированных клеток Купфера.

Дисфункция щитовидной железы изменяет не только гистологическое строение, но и функциональное состояние печени. Так, при гипертиреозе, вызванном ежедневным интрагастральным введением Т3 (в 1%-ном крахмальном растворе 30 мкг/кг в течение 20 дней), наблюдалась стимуляция детоксикационной функции печени крыс: снижались продолжительность наркотического сна, содержание в плазме крови «средних молекул», а также степень токсичности крови [42, 43].

При гипотиреозе, вызванном введением мерказолила (в 1%-ном растворе крахмала в дозе 25 мг/кг в течение 20 дней), напротив, было обнаружено угнетение детоксикационной функции печени крыс: продолжительность наркотического сна, содержание в плаз-

ме крови «средних молекул», а также степень токсичности крови повышались [12, 42].

При изменении функциональной активности щитовидной железы нарушалась также белоксинтезирующая функция печени. При скармливании песцам Т4 (50 мкг на животное с чередованием 5-дневных периодов введения с 5-дневными перерывами в течение 3 недель) в крови уменьшалась концентрация α -глобулинов и увеличивался уровень γ -глобулинов (на 54%). При скармливании песцам мерказолила (0,005 г ежедневно в течение трех недель) были зарегистрированы сходные изменения – содержание α -глобулинов падало (на 15%), а концентрация γ -глобулинов повышалась (на 53%). При другой модели гипотиреоза (скармливание песцам 0,005 г мерказолила с чередованием 5-дневных периодов введения с 5-дневными перерывами в течение 3 недель) эти изменения были незначительно меньшими: уровень концентрации α -глобулинов уменьшался на 14%, а содержание γ -глобулинов увеличивалось на 43% [11]. В крови гипотиреоидных крыс также находили повышение концентрации общего белка (на 10%) и альбумина (на 19%) [12]. В то же время как другие авторы отмечали противоположные изменения: значительное снижение сыровоточного уровня общего белка и альбумина (введение карбимазола крысам в дозе 5 мг/250 г веса тела в течение 35 дней) [44].

Таким образом, гипотиреоз угнетает детоксикационную функцию печени, в то время как гипертиреоз ее стимулирует. Как гипо-, так и гипертиреоз нарушают белоксинтезирующую функцию печени.

3. Холино- и адренореактивные системы.

Рассмотрим третий механизм воздействия ЙТГ на систему протеиназы/ингибиторы – их влияние на холино- и адренореактивные структуры, поскольку имеются отдельные работы, указывающие на участие вегетативной нервной системы в регуляции активности протеолитических ферментов, в том числе при стрессе.

С одной стороны, установлена роль холинергических структур в поддержании равновесия протеиназ и их ингибиторов при ги-

пертермии ($t=35^{\circ}\text{C}$ в течение 360 минут): трипсиноподобная активность плазмы крови крыс через 60 и 180 минут теплового воздействия достоверно не изменялась, а через 360 минут – уменьшалась на 43%. Через 180 минут гипертермии увеличивалась активность $\alpha 2$ -МГ в крови – на 51%. При блокаде М-холинорецепторов атропином (внутривенно в дозе 1 мг/кг) через 180 минут уровень трипсиноподобной активности плазмы снижался на 60%, а при стимуляции М-холинорецепторов пилокарпином (внутривенно в дозе 1 мг/кг) – не изменялся. Активность $\alpha 2$ -МГ после блокады М-холинорецепторов атропином достоверно не изменялась, в то время как их стимуляция пилокарпином повышала активность $\alpha 2$ -МГ и $\alpha 1$ -АТ в крови на 58% и 26% соответственно [45].

С другой стороны, адренергическая система также имеет значение в сохранении динамического равновесия в системе протеиназы/ингибиторы. Так, при введении α -адреноблокатора фентоламина (двукратно с интервалом в 24 часа внутрибрюшинно в дозе 25 мг/кг) активность $\alpha 2$ -МГ в печени мышей существенно не изменялась. После введения β -адреноблокатора анаприлина (двукратно с интервалом в 24 часа внутрибрюшинно в дозе 60 мг/кг) – уменьшалась на 25%. Введение адреналина (внутрибрюшинно в дозе 0,8 мг/кг) снижало активность $\alpha 2$ -МГ в печени на 19%, дексаметазона (2 мг/кг) – на 24%, адреналина (0,8 мг/кг) и дексаметазона (2 мг/кг) вместе – на 48%. Сочетанное с гормонами введение фентоламина (вслед за инъекцией фентоламина (25 мг/кг) следовало комбинированное введение адреналина (0,8 мг/кг) и дексаметазона (2 мг/кг) и через 24 часа повторное применение одного из антагонистов адренорецепторов) уменьшало активность $\alpha 2$ -МГ на 24%, анаприлина с гормонами (вслед за инъекцией анаприлина (60 мг/кг) – комбинированное введение адреналина (0,8 мг/кг) и дексаметазона (2 мг/кг) и через 24 часа – повторное применение одного из антагонистов адренорецепторов) – на 21%. Следовательно, существует специфика акцентного влияния адреноблокаторов на адренорецепторные структуры печени. Адреналин и дексаметазон

изменяют функциональное состояние адренореактивных структур, опосредующих их влияние на активность $\alpha 2$ -МГ в печени. В присутствии указанных гормонов эффекты фенитоламина становятся более выраженными [46]. При добавлении к гомогенатам миокарда крыс кардиоселективных бета-блокаторов (практолола и атенолола – до конечных концентраций от $1 \cdot 10^{-5}$ до $1 \cdot 10^{-9}$) лизосомальный ответ был неоднозначен: в миокарде желудочков крыс активность катепсина Д, кислой фосфатазы, β -глюкозидазы и β -галактозидазы уменьшалась, тогда как активность кислой дезоксирибонуклеазы – увеличивалась [47]. Следовательно, и холин- и адренергическая системы, как и ЙТГ, участвуют в регуляции лизосомального ответа.

Заключение

Таким образом, анализ литературных данных показывает, что изменение уровня ЙТГ в организме влияет на систему протеиназы/ингибиторы. Установлены следующие механизмы такого воздействия – влияние на: 1) процессы перекисного окисления липидов; 2) строение и функциональное состояние печени; 3) холино- и адренореактивные структуры. Реализация указанных механизмов может быть опосредована фундаментальным действием ЙТГ на геном, приводящим к стимуляции синтеза высокоспецифических клеточных белков [Т.В. Верещагина, 1984]. Действительно, показано, что защитный эффект ЙТГ при иммобилизационном стрессе связан с их влиянием на генетический аппарат клеток, поскольку блокада биосинтеза белка *de novo* устраняет его осуществление [А.П. Божко, И.В. Городецкая, 1998]. В результате такого эффекта ЙТГ повышают синтез наиболее значимых факторов защиты клеток от повреждения [С. Pantos et al., 2003] – белков теплового шока [И.В. Городецкая и соавт., 2000], имеют важное значение в их аккумуляции при тепловом шоке и адаптации [И.В. Городецкая, 2000]. Кроме того, ЙТГ увеличивают антиоксидантную активность [А.П. Божко, И.В. Городецкая, А.П. Солодков, 1990] и устойчивость мембранных структур миокарда к тер-

мообработке и аутолизу [И.В. Городецкая, А.П. Божко, 1997]. Это является молекулярной основой участия ЙТГ в антистресс-системе организма. ЙТГ регулируют обмен веществ через ядерные рецепторы TRalpha и TRbeta, действуя локально – в периферических тканях, и центрально – регулируя симпатические сигналы [M. Sjögren et al., 2007].

Литература

1. Cabello, G. Thyroid hormone and growth: relationships with growth hormone effects and regulation / G. Cabello, C. Wrutniak // *Reprod. Nutr. Develop.* – 1989. – Vol. 29, № 4. – P. 387 – 402.
2. Thyroid function in children with growth hormone (GH) deficiency during the initial phase of GH replacement therapy – clinical implications / J. Smyczynska [et al.] // *Thyroid Res.* – 2010. – Vol. 3. – P. 2 – 11.
3. Thyroid hormones promote cell differentiation and up-regulate the expression of the seladin-1 gene in in vitro models of human neuronal precursors / S. Benvenuti [et al.] // *J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 197. – P. 437 – 446.
4. Pascual, A. Thyroid hormone receptors, cell growth and differentiation [Electronic resource] / *Biochim Biophys Acta.* – Mode of access: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304416512000852>. – Date of access: 08.09.2012.
5. Робу, А.А. Взаимоотношения эндокринных комплексов при стрессе / А.А. Робу. – Кишинев: Штиинца, 1982. – 205 с.
6. Слоним, А.Д. Эволюция терморегуляции. – Л.: Наука, 1986. – 76 с.
7. Фесенко, В.П. Применение ингибиторов протеаз в комплексном лечении тиреотоксикоза / В.П. Фесенко, И.Б. Клишевич // Сб. ст. науч. конф., Симферополь, 15–16 апреля 1987 г. / Респ. научно-методический центр по мед. энзимологии. – 1987. – С. 31 – 32.
8. Артамонова, А.А. Влияние карнитина на активность лизосомальных гидролаз при экспериментальном гипертиреозе / А.А. Артамонова // *Росс. мед.-биол. Вестник им. акад. И. П. Павлова.* – 2004. – № 3/4. – С. 51 – 56.
9. Martynenko, F.P. Effect of somatotropin on cathepsin D in the liver of hypo- and hyperthyroid rats / F.P. Martynenko, N.P. Korniusenko // *Probl Endocrinol.* – 1984. – Vol. 30, № 2 – P. 60 – 64.
10. DeMartino, G.N. Thyroid hormones control lysosomal enzyme activities in liver and skeletal muscle / G.N. DeMartino, A.L. Goldberg // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1978. – Vol. 75, № 3. – P. 1369 – 1373.
11. Рендаков, Н.Л. Изменение активности протеолитических ферментов лизосом при действии мерказолила и тироксина у песцов / Н.Л. Рендаков // *Вестник молодых ученых. Серия: науки о жизни.*

- 2004. – № 1. – С. 61 – 67.
12. Шуст, Л.Г. Об участии $\alpha 1$ -антитрипсина в регуляции уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови и температуры тела при перегревании и бактериальной эндотоксинемии / Л.Г. Шуст, Ф.И. Висмонт // Актуальные вопросы современной медицины и фармации: матер. 58 итог. науч.-практич. конф. – Витебск, 2006. – С. 326 – 328.
 13. O'Neal, P. Experimental hyperthyroidism in rats increases the expression of the ubiquitin ligases atrogin-1 and MuRF1 and stimulates multiple proteolytic pathways in skeletal muscle / P. O'Neal [et al.] // J. Cell Biochem. – 2009. – Vol. 108, № 4. – P. 963 – 973.
 14. Coagulation and fibrinolysis in thyroid disease / J.A. Rennie [et al.] // Acta Haematol. – 1978. – Vol. 59, № 3. – P. 171 – 177.
 15. Вохминцева, Л.В. Активность лизосомальных ферментов у крыс с воспалением пародонта / Л.В. Вохминцева, С.С. Рымарь // Сб. ст. молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» / Под ред. Л.М. Огородовой, Л.В. Капилевича. – Томск. – СГМУ. – 2003. – 268 с.
 16. Шуст, Л.Г. О роли $\beta 1$ -антитрипсина в патогенезе гипертермии / Л.Г. Шуст, Ф.И. Висмонт // Здоровоохранение. – Минск, 2007. – С. 14 – 15.
 17. Владимиров, Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
 18. Биохимия: Учебник для вузов / Под ред. Е.С. Северина. – М.: Гэотар-мед, 2007. – 776 с.
 19. Сазонтова, Т.Г. Тканеспецифичность протекторного действия цитоплазматических факторов на мембранно-связанную систему транспорта Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме сердца и скелетных мышц / А.А. Мацкевич, Т.Г. Сазонтова // Пат. физиол. и эксперим. терапия. – 2000. – № 2. – С. 3 – 6.
 20. Effect of thyroid status on lipid composition and peroxidation in the mouse liver / A. Guerrero [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 1999. – Vol. 26. – P. 73 – 80.
 21. Глинник, С.В. Состояние процессов перекисного окисления липидов и активность ферментов антиоксидантной защиты печени и мозга крыс при холодовом стрессе на фоне экспериментального гипотиреоза / С.В. Глинник, О.Н. Ринейская, И.В. Романовский // Медицинский журнал. – 2007. – № 3. – С. 49 – 51.
 22. Cardiac and renal antioxidant enzymes and effects of tempol in hyperthyroid rats / J.M. Moreno et al // AJP-Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 289. – P. 776–783.
 23. Antioxidant and protective effects of bupleurum falcatum on the l-thyroxine-induced hyperthyroidism in rats / K. Seong-Mo [et al.] // Evidence-Based complementary and alternative medicine. – 2012. – Vol. 2012. – P. 12.
 24. Влияние мелатонина на свободнорадикальный гомеостаз в тканях крыс при тиреотоксикозе / С.С. Попов [и др.] // Биомед. хим. – 2008. – Т. 54, № 1. – С. 114 – 121.
 25. Babu, K. Effect of abnormal thyroid hormone changes in lipid per oxidation and antioxidant imbalance in hypo and hyperthyroid patients / K. Babu, I.A. Jayaraj, J. Prabhakar // J. Biol. Med. Res. – 2011. – Vol. 4, №2. – P. 1122 – 1126.
 26. Активность антиоксидантных ферментов и процессы свободнорадикального окисления при экспериментальном гипотиреозе и коррекции тиреоидных сдвигов йодированным полисахаридным комплексом / Ф.Х. Камилов [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, №1. – С. 116 – 119.
 27. Изменение показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы крови и мозга при тяжёлой механической травме и сопутствующем гипотиреозе / Ю.Я. Крюк [и др.] // Теоретична і експериментальна медицина. – 2010. – Т. 49, № 4. – С. 14 – 20.
 28. Городецкая, И.В. Влияние тиреоидных гормонов на изменения перекисного окисления липидов, вызванные острым и хроническим стрессом / И.В. Городецкая, Н.А. Кореневская // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2010. – № 1. – С. 78 – 84.
 29. Жирно-кислотный состав сыворотки крови и липидов мембран эритроцитов у больных гипотиреозом с диастолической дисфункцией левого желудочка / О.В. Серебрякова [и др.] // Клини. мед. – 2008. – Т. 86, № 2. – С. 42 – 43.
 30. Семененя, И.Н. Функциональное значение щитовидной железы / И.Н. Семененя // Успехи физиол. наук. – 2004. – Т. 35, № 2. – С. 41 – 56.
 31. Chen, Y.-D.I. Thyroid Control over Biomembranes Rat Liver Mitochondrial Inner Membranes / Y.-D.I. Chen, F.L. Hoch // Arch. Biochem. Biophys. – 1977. – Vol. 181, № 2. – P. 470 – 483.
 32. Нарушение периферического кровообращения при экспериментальной тиреоидной патологии / А.Н. Мамцев [и др.] // Достижения науки и техники. – 2007. – № 12. – С. 39 – 41.
 33. Реакция паренхимы печени на подкожное введение фрагментов тканей щитовидной железы и плаценты при экспериментальном гипотиреозе / В.И. Чуйкова [и др.] // Проблемы криобиологии. – 2011. – Т. 21, № 1. – С. 85 – 95.
 34. Макарова, Н.Г. Структура печени при экспериментальном гипотиреозе / Н.Г. Макарова, Л.С. Васильева, Д.В. Гармаева // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 93, № 2. – С. 42 – 44.
 35. Влияние тиреостатических препаратов на гистоструктуру печени у крыс в эксперименте / В.Р. Ибрагимов [и др.] // Праці тдату. – 2010. – Т. 2, № 12. – С. 141 – 146.
 36. The liver in thyrotoxicosis / H.P. Dooner [et al.] // Arch. Intern. Med. – 1967. – Vol. 120. – P. 25 – 32.

-
37. Liver changes in patients with hyperthyroidism / J. Sola [et al.] // *Liver*. – 1991. – № 11. – P. 193 – 197.
38. Fongt, L. Hyperthyroidism and hepatic dysfunction: a case series / L. Fongt, G. Mchutchisonj, B. Reynoldst // *Analysis. Clin. Gastroenterol.* – 1992. – № 14. – P. 240 – 244.
39. Intrahepatic cholestasis in subclinical and overt hyperthyroidism: two case reports / A. Soylu [et al.] // *J. medical case reports*. – 2008. – № 2. – P. 116.
40. Malik, R. The relationship between the thyroid gland and the liver / R. Malik, H. Hodgson // *J. Med.* – 2002. – Vol. 95, № 9. – P. 559 – 569.
41. Lorenz, G. Bioptical liver changes in florid hyperthyreosis / G. Lorenz, W. Weng // *Acta hepatogastroenterol.* – 1975. – Vol. 22, № 1. – P. 22 – 25.
42. Висмонт, А.Ф. Об участии аргиназы печени в процессах детоксикации и терморегуляции при эндотоксической лихорадке / А.Ф. Висмонт, Л.М. Лобанок // *Военная медицина*. – 2011. – № 1. – С. 105 – 109.
43. Степанова, Н.А. Влияние монооксида азота на процессы детоксикации и терморегуляции при эндотоксической лихорадке / Н.А. Степанова, Ф.И. Висмонт // *Здравоохранение*. – 2003. – № 6. – С. 21 – 24.
44. Ajayi, A.F. Implication of altered thyroid state on liver function / A.F. Ajayi, R.E. Akhigbe // *Thyroid Res Pract.* – 2012. – № 9. – P. 84 – 87.
45. Мардас, Д.К. Роль м-холинорецепторов в регуляции баланса системы протеолиза при тепловом стрессе / Д.К. Мардас, В.Н. Никандров // *Функциональные системы организма в норме и при патологии: сб. науч. тр. / под ред. В. С. Улащика, А. Г. Чумака*. – Минск: РИВШ, 2008. – С. 147 – 151.
46. Чаплинская, Е.В., Горбунова Н.Б. Изменение уровня фактора роста нервов и б2-макроглобулина в печени самцов мышей при моделировании различных функциональных состояний адренореактивных структур / Е.В. Чаплинская, Н.Б. Горбунова // *Медицинский журнал* – 2009. – № 3. – С. 86 – 89.
47. Сергеев, П.В. Влияние практолола и атенолола на активность лизосомальных ферментов миокарда желудочков крыс / П.В. Сергеев, И.А. Сысолятина // *Бюл. эксперим. биол. и мед.*. – 1991. – Vol. 112. № 11 – P. 490 – 492.
-

Поступила 31.08.2012 г.
Принята в печать 05.09.2012 г.